

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
 INSTITUT NATIONAL
 DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
 PARIS

(11) N° de publication :
 (à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

2 720 944

(21) N° d'enregistrement national :

94 07074

(51) Int Cl^e : A 61 K 47/00, 31/43, 9/08

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 09.06.94.

(71) Demandeur(s) : Société dite: SANOFI — FR.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : 15.12.95 Bulletin 95/50.

(72) Inventeur(s) : Guyonnet Jérôme et Filhol Marie-Sophie, Françoise, Danielle.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : Se reporter à la fin du présent fascicule.

(73) Titulaire(s) :

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

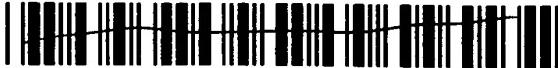
(74) Mandataire : Cabinet Lavoix.

(54) Composition thérapeutique ou diététique sous forme de gel médicamenteux pour l'administration à des animaux de compagnie.

(57) L'invention a pour objet une composition thérapeutique ou diététique vétérinaire pour administration par voie orale comprenant (% en poids):

- de 1 à 15% d'un hydrocolloïde,
- de 15 à 70% d'un polyol en C₂ à C₁₂,
- de 0,1 à 10% de principe actif, le cas échéant des stabilisants, arômes, conservateurs et de l'eau, q.s.p. 100%, et se présentant sous la forme d'un gel ayant un module d'élasticité (E') allant de 10⁴ à 5.10⁶ Pa à 20°C et un module de dissipation (E'') allant de 10³ à 10⁵ Pa à 20°C.

FR 2 720 944 - A1



La présente invention concerne une composition thérapeutique ou diététique de forme galénique nouvelle, pour des animaux, plus particulièrement les animaux de compagnie.

5 Actuellement, les compositions à usage vétérinaire administrables par voie orale se présentent sous les formes suivantes :

- les comprimés, qui représentent la forme la plus couramment utilisée,
- 10 - les poudres, à incorporer aux aliments ou à dissoudre dans les boissons,
- les pâtes orales à incorporer aux aliments ou à déposer directement sur la langue de l'animal, et
- les gélules.

15 Aucune des compositions actuellement disponibles ne présente toutes les caractéristiques souhaitables pour une forme administrable par voie orale destinée à l'animal de compagnie, qui pourrait être prise spontanément par l'animal en dehors de tout repas mais aussi, si 20 désiré, mélangé à la nourriture.

25 L'obtention d'une forme appréciée par l'animal doit être un objectif prioritaire dans la préparation d'une composition destinée au traitement des animaux dits de compagnie. Il s'agit en effet d'une forme destinée à être administrée par le propriétaire de l'animal et ce dernier répugne, dans la très grande majorité des cas, à effectuer une administration forcée.

30 Or, on a constaté que la prise spontanée par l'animal est rare avec les comprimés, gélules ou capsules. En effet, la prise spontanée par l'animal est fonction à la fois de l'aromatisation et de la consistance de la forme galénique.

Ainsi, selon EP-A-0320320, on a présenté un

comprimé enrobé dans une matrice appétente ayant l'arôme souhaité (poudre de foie et levure de bière), mais non la consistance. De même, l'aromatisation, des pâtes orales est aisée, mais la consistance de pâte n'est 5 familière ni au chien ni au chat, et ceux-ci manifestent une certaine réticence à leur égard.

Il est aussi souhaitable de pouvoir obtenir aisément une dose unitaire adaptée à la taille de l'animal. Actuellement, on constate que, pour les 10 comprimés, la sécabilité souvent délicate ne permet pas une maîtrise parfaite de la posologie selon le poids de l'animal ; pour les gélules et les capsules, l'absence de sécabilité conduit à l'augmentation du nombre d'unités à administrer, sauf pour les animaux de petite taille, 15 auxquels la dose unitaire est généralement adaptée par le fabricant.

Les pâtes orales devraient en principe être dosées plus facilement, mais on constate que leur fractionnement en petites doses n'est pas facile, étant 20 donné leur consistance et leur adhérence aux parois notamment des seringues.

La présente invention supprime ces inconvénients et s'applique à pratiquement toute administration de principe actif médicamenteux ou diététique par voie 25 orale. Elle a pour objet une composition thérapeutique ou diététique vétérinaire destinée à être administrée par voie orale, dans laquelle l'incorporation d'agents aromatisants est aisée et dont la consistance est familière aux animaux de compagnie puisqu'elle est 30 voisine de celle de certains aliments pour chiens et chats actuellement commercialisés, de sorte que l'animal absorbera spontanément la composition même en dehors des repas ; de plus, elle se présente sous forme de dose unitaire tout en étant facilement divisible avec un objet 35 tranchant permettant ainsi son adaptation à la taille de

l'animal traité.

La présente invention a donc pour objet une composition thérapeutique ou diététique vétérinaire pour administration par voie orale comprenant (% en poids) :

- 5 - de 1 à 15% d'un hydrocolloïde,
 - de 15 à 70% d'un polyol en C₂ à C₁₂,
 - de 0,1 à 10% de principe actif,
- le cas échéant des stabilisants, arômes et conservateurs, et de l'eau, q.s.p. 100%,
- 10 et se présentant sous la forme d'un gel ayant un module d'élasticité (E') allant de 10⁴ à 5.10⁶ Pa à 20°C et un module de dissipation (E'') allant de 10³ à 10⁵ Pa à 20°C.

Par composition thérapeutique vétérinaire, on entend une composition qui sera administrée à l'animal de compagnie, ou éventuellement d'élevage, dans le cadre de la prévention ou du traitement de maladies, ou en tant que complément alimentaire; cette composition peut donc être à usage thérapeutique préventif ou curatif.

La plupart des principes actifs, y compris les liquides, peuvent être mis sous cette forme et être associés à des agents de sapidité, d'aromatisation, des colorants, des facteurs d'appétence, des stabilisants et des conservateurs.

Parmi les principes actifs médicamenteux, on peut citer notamment les antibiotiques, les neuroleptiques, les progestatifs, les antiparasitaires, etc....

Parmi les produits diététiques, on peut citer les complexes ou ensembles de vitamines, les acides aminés, les acides gras essentiels, les sels minéraux et les oligo-éléments.

La composition selon la présente invention concerne avant tout les animaux de compagnie tel que le chien, le chat, le cheval, mais peut aussi s'adresser aux animaux d'élevage dans la mesure où un traitement individuel est désiré.

La composition selon l'invention se présente sous la forme d'un gel, assez dur, ayant un module d'élasticité (E') allant de 10^4 à 5.10^6 Pa, de préférence de 2.10^4 à 6.10^5 Pa, et un module de dissipation (E'') 5 allant de 10^3 à 10^5 Pa, de préférence de 10^3 à 5.10^4 Pa, mesurés à 20°C. Ces plages de valeurs ont été déterminées à 1 Hz avec un appareil Rheometrics® RDA II. Il s'agit donc d'un gel relativement rigide et élastique, légèrement déformable en général, plus ferme que ceux utilisés 10 dans l'industrie alimentaire pour envelopper les pièces de charcuterie.

La composition selon l'invention est réalisée notamment grâce à l'association d'un hydrocolloïde ayant un rôle d'agent structurant et d'un polyol en C₂ à C₁₂ 15 ayant en particulier un rôle de plastifiant.

Parmi les hydrocolloïdes on choisit ceux qui ont des propriétés d'épaisseur ou de gélification suffisantes pour fournir à la composition les caractéristiques physiques requises selon l'invention, de préférence dans le groupe comprenant les alginates, les 20 carraghénanes (kappa et iota), la gélose (agar - agar), les dérivés de cellulose comme la carboxyméthylcellulose, le xanthane et la gélatine, surtout la gélose, et la gélatine ayant une force de gel élevée, supérieure à 200 Bloom. Ces produits sont tous disponibles dans l'industrie alimentaire.

Parmi les polyols en C₂ à C₁₂ conviennent notamment le glycol et le glycérol ou leurs dérivés (di-glycol, ...), et les sucres, notamment de saccharose et 30 les hexoses (glucose, levulose, etc...).

Les sucres peuvent être avantageusement introduits dans la composition sous forme de sirop, par exemple sirops de glucose à 70% ou 80%.

Le principe actif est présent dans la 35 composition à une concentration comprise entre 0,1 et 10%

en poids, de préférence de 0,1 à 5% pour les compositions thérapeutiques et de 2 à 10 % pour les compositions diététiques. Il pourra être associé à des colorants, des aromatisants, des agents de sapidité et autres additifs bien connus de l'homme de métier; ceux-ci sont en général efficaces à faible concentration, mais certains peuvent être utilisés en plus forte proportion.

Les compositions de l'invention comprenant en outre de 0,5 à 10% d'arômes sont particulièrement préférées.

A titre d'exemple on peut citer en tant qu'arôme "la levure de bière" qui peut être introduite à raison de 5 à 10%, les arômes "poisson" ou "viande" du commerce qui sont généralement incorporés dans des proportions plus faibles, comprises entre 0,1 à 1,5%.

Parmi les compositions thérapeutiques de l'invention, celles qui contiennent 5 à 10% de gélatine et de 35 à 50% de glycérol ou encore 1 à 5% de gélose et 30 à 70% de glycérol ainsi que de l'eau, sont particulièrement indiquées.

Sont également préférées les compositions thérapeutiques contenant de 1 à 5% de gélose et de 20 à 40% de glucose ainsi que celles comprenant de 10 à 15% de gélatine et de 20 à 30% de glucose.

D'excellents résultats sont obtenus avec les compositions de l'invention présentant un module d'élasticité E' compris entre $3,5 \cdot 10^4$ et $1,5 \cdot 10^6$ Pa à 20°C.

La composition selon l'invention peut être préparée de manière connue pour l'homme de l'art, généralement par dissolution de l'hydrocolloïde dans l'eau à température élevée (par exemple 70 à 90°C), éventuellement additionnée du polyol, puis introduction des autres composants à une température plus basse (par exemple 40 à 70°C). Le mélange refroidi se prend en gel.

Dans ce qui suit, on décrit des exemples de réalisation de l'invention ainsi que les résultats des études d'administration chez l'animal.

5 EXEMPLE 1

Dans cet exemple sont proposées des combinaisons d'hydrocolloïde et de polyol particulièrement appréciées des animaux en raison de leur consistance de type gel dur, ainsi que le montrent les essais sur 10 l'appétence des chiens et des chats présentés ci-dessous.

Les combinaisons testées sont rassemblées dans le tableau I suivant. Ces combinaisons de polyol et d'hydrocolloïde ont été comparées à un comprimé témoin commercialisé ne contenant ni arôme, ni principe actif, 15 dont la formulation a été rapportée au tableau I

TABLEAU I
Compositions

	A	B	C	D	E	Comprimé témoin
20	Gélatine: 7 g Glycérol: 40 g Eau purifiée q.s.p.100g	Agar : 2,5 g Glycérol : 40 g Eau purifiée q.s.p.100g	Agar : 1 g Sirop de glucose à 83% : 45 g Eau purifiée q.s.p.100g	Agar : 5 g Sirop de glucose à 83% : 30 g Eau purifiée q.s.p.100g	Gélatine: 14 g Sirop de glucose à 83% : 30 g Eau purifiée q.s.p.100g	Polivinyl pyrrolidone K30:1,37g Lactose : 60 g Amidon : 22,9 g Cellulose: q.s.p.100g
25						

30 La prise spontanée de ces différentes formulations par des chiens de race Beagle et des chats (Félix Catus) a été étudiée.

Dans chaque cas, les essais ont été réalisés sur 30 animaux, les différents gels ou comprimés étant proposés aux animaux deux fois par jour.

Les résultats obtenus sont résumés dans le 5 tableau II suivant :

TABLEAU II

	Nbre chiens	prises chats	Nbre chiens	refus chats	% de chiens	<u>prises chats</u>
GEL A	36	18	24	42	60%	30%
GEL B	38	13	22	47	63%	22%
GEL C	38	27	22	33	63%	45%
GEL D	35	13	25	47	58%	22%
GEL E	38	14	22	46	63%	23%
comprimé témoin	18	8	42	52	30%	13%

Ces résultats montrent clairement la préférence des chiens et chats pour les gels A à E constitués de polyol et d'hydrocolloïde. 20

Par addition de 0,1 à 10% de principe actif on a pu observer que le comportement de l'animal n'était guère modifié.

25 EXEMPLE 2 : Gel d'amoxicilline à l'agar agar

On introduit 2,5 g d'agar agar du commerce préparé selon la méthode Noble dans un mélange de 55,5 ml d'eau et de 40 g de glycérol ; le mélange est porté sous agitation vers 80-85 °C pour dissoudre l'agar ; on 30 introduit ensuite dans le milieu agité et maintenu à 70 °C environ, 0,1 g de parahydroxybenzoate de méthyle sodé

(PHBM), 0,04 g de parahydroxybenzoate de propyle sodé (PHBP), puis 0,8 g de trihydrate d'amoxicilline et 1 g d'arôme pâté de foie.

La pâte obtenue est coulée dans des moules et
5 laissée refroidir à température ambiante pour donner des parallélépipèdes de 30 x 22 x 6 mm, pesant environ 5 grammes.

On a mesuré son comportement rhéologique à 20 °C, 1Hz, avec un appareil Rheometrics RDA II :

- 10 - module d'élasticité $E' = 5,8 \cdot 10^5$ Pa
- module de dissipation $E'' = 1,5 \cdot 10^4$ Pa.

EXAMPLE 3 : Gel d'amoxicilline à l'agar-agar.

On opère comme dans l'exemple 2, mais en
15 utilisant 70 g de glycérol et 25,5 ml d'eau. On obtient un gel médicamenteux ayant les caractéristiques suivantes :

$$E' = 5,9 \cdot 10^5 \text{ Pa} \text{ et } E'' = 2,1 \cdot 10^4 \text{ Pa.}$$

20 **EXAMPLE COMPARATIF 1 :**

Les gels obtenus dans les exemples précédents [(2) pour le chien, (3)] pour le chat) avec un arôme pâté de foie, ont été formulés avec de l'amoxicilline aux posologies habituellement utilisées. L'appétence de ces 25 formulations est comparée aux formes commerciales, soit :

- chien : comprimés d'amoxicilline VETRIMOXIN® comprimés
- chat : pâte d'amoxicilline VETRIMOXIN® pâte.

Les produits ont été administrés en 2 prises
30 par jour pendant une durée de 3 jours à 24 chiens (Beagles) et 24 chats (Felix Catus) respectivement.

Les essais ont été réalisés aussi bien en prise spontanée qu'en prise forcée. Dans le cadre de la prise forcée, la substance médicamenteuse est par exemple 35 administrée de force dans la gueule de l'animal. Il y a

prise lorsque celui-ci ne régurgite pas ladite substance.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau III suivant :

5

TABLEAU III

		Prise spontanée		Prise forcée	
		Nombre	% total des animaux	Nombre	% total des prises forcées
10	Chiens				
	Gel de l'exemple 2	48	94 %	30/72	42 %
	Vetrimoxin® comp	3	6 %	25/72	35 %
15	Chats				
	Gel de l'exemple 3	32	70 %	44/72	61 %
	Vetrimoxin® pâte	14	30 %	55/72	76 %

20 En prise spontanée, le gel est très largement préféré aux comprimés et à la pâte, tandis qu'en prise forcée, les résultats sont sensiblement analogues.

EXAMPLE 4 : Gels à base d'agar-agar et de glycerol.

25 On a réalisé les formulations rassemblées dans le tableau IV suivant selon la méthode de l'exemple 2, avec 1,5 % de NaCl au lieu d'un principe actif médicamenteux. Les échantillons se présentent sous forme de cylindres de 10 mm de diamètre. Six mesures ont été 30 effectuées sur chaque échantillon à 20°C avec un appareil Rheometrics® RDA II et la valeur moyenne de E' et E'' à 1Hz a été déterminée. Les résultats sont regroupés ci-après :

TABLEAU IV

	Composition	A	B	C	D
5	Agar agar (g)	1	2,5	2,5	5
	Glycérol (g)	40	40	70	40
	Na Cl (g)	1,5	1,5	1,5	1,5
	PHBM sodé (g)	0,1	0,1	0,1	0,1
10	PHBP sodé (g)	0,04	0,04	0,04	0,04
	Eau purifiée	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
	q.s.p. 100 g				
)	E' (Pa)	9,6.10 ⁴	5,8.10 ⁵	5,9.10 ⁵	1,3.10 ⁶
15	E'' (Pa)	3,2.10 ³	1,5.10 ⁴	2,1.10 ⁴	5,3.10 ⁴

15

Le pourcentage des prises spontanées a été d'au moins 60 % chez les chiens (Beagle), alors qu'il était seulement de 30 % avec un comprimé témoin (contenant pour 100 g, 1,37 g de polyvinyl pyrrolidone K30, 60,0g de lactose, 1,5 g de NaCl, 22,9 g d'amidon et cellulose qsp 100,0g).

EXAMPLE 5 : Gels à base d'agar-agar et de glucose.

25

On a réalisé les formulations et les mesures rassemblées dans le tableau V suivant comme dans les exemples 2 et 4. On a constaté le même % de prises spontanées que dans l'exemple 4.

TABLEAU V

	Composition	A	B	C	D
5	- Agar agar (g)	1	2,5	1	2,5
	- sirop de glucose à 83% (g)	30	30	45	45
	- Na Cl (g)	1,5	1,5	1,5	1,5
	- PHBM sodé (g)	0,1	0,1	0,1	0,1
	- PHBP sodé (g)	0,04	0,04	0,04	0,04
	- Eau purifiée q.s.p. 100 g	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
10	E' (Pa) w=1 Hz	3,6.10 ⁴	1,98.10 ⁵	3,06.10 ⁴	2,17.10 ⁵
	E'' (Pa) w=1 Hz	1,5.10 ⁴	9,10 ³	1,010 ³	1,1.10 ⁴

15 EXEMPLE 6 : Gel d'amoxicilline à la gélatine/glycérol.

On introduit dans 40 g de glycérol et 42,05 g d'eau, 7 g de gélatine en poudre à haute force de gel (227 bloom à 6,76 %) et on porte le mélange à 80°C pour dissoudre la gélatine. On ajoute ensuite 0,1 g de parahydroxybenzoate de méthyle sodé et 0,05 g de parahydroxybenzoate de propyle sodé puis 0,8 g de trihydrate d'amoxicilline et 10 g de levure de bière.

La pâte obtenue est moulée et laissée refroidie comme à l'exemple 2.

On obtient un gel qui est pris spontanément par 60 % des chiens (Beagle) et 30 % des chats.

EXEMPLE 7 : Gel d'amoxicilline à la gélatine/glucose.

On opère comme dans l'exemple 6, mais avec 14 g de gélatine et 30 g de sirop de glucose à 84 % (au lieu du glycérol).

REVENDICATIONS

1. Composition thérapeutique ou diététique
5 vétérinaire pour administration par voie orale comprenant (% en poids) :
 - de 1 à 15% d'un hydrocolloïde,
 - de 15 à 70% d'un polyol en C₂ à C₁₂,
 - de 0,1 à 10% de principe actif,
- 10 le cas échéant des stabilisants, arômes, conservateurs et de l'eau, q.s.p. 100%, et se présentant sous la forme d'un gel ayant un module d'élasticité (E') allant de 10⁴ à 5.10⁶ Pa à 20°C et un module de dissipation (E'') allant de 10³ à 10⁵ Pa à 20°C.
- 15 2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend de 0,5 à 10% d'arôme.
3. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'hydrocolloïde est choisi parmi les alginates, les carraghénanes, la gélose, la carboxyméthylcellulose, le xanthane et la gélatine.
- 20 4. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le polyol est choisi parmi le glycol, le diglycol, le glycérol, et les hexoses.
5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle comprend de 1 à 5% de gélose et de 30 à 70% de glycérol.
- 25 6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle comprend de 1 à 5% de gélose et de 20 à 40% de glucose.
- 30 7. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle comprend de 10 à 15% de gélatine et de 20 à 30% de glucose.
8. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle comprend de 5 à 10% de gélatine et de 35 à 50% de glycérol.

9. Composition selon l'une quelconque des revendications 5 à 8, caractérisée en ce qu'elle a un module d'élasticité de $3,5 \cdot 10^4$ à $1,5 \cdot 10^5$.Pa à 20°C.

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 500398
FR 9407074

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	EP-A-0 379 147 (STERLING DRUG INC.) * le document en entier * --- EP-A-0 100 157 (E.R. SQUIBB & SONS) * revendications 1-9 * * page 2, ligne 9 - page 3, ligne 7 * * page 4, ligne 14 - page 6, ligne 18 * -----	1-9
A		1-10
DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. CL.6)		
A61K		
1 EPO FORM 150 002 (POCCL)		Date d'achèvement de la recherche 15 Février 1995 Examinateur Ventura Amat, A
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		

This Page Blank (uspto)